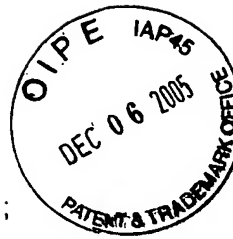


BEST AVAILABLE COPY



Requested Patent: JP10000165A
Title: METALLIC VACUUM DOUBLE BOTTLE ;
Abstracted Patent: JP10000165 ;
Publication Date: 1998-01-06 ;
Inventor(s): OKUYAMA TOSHITAKE ;
Applicant(s): TIGER VACUUM BOTTLE CO LTD ;
Application Number: JP19960175918 19960614 ;
Priority Number(s): ;
IPC Classification: A47J41/02 ;
Equivalents: JP3267161B2 ;

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a metallic vacuum double bottle which enables the arbitrary/adjustment of the distance length between the bottom of the outer vessel and the undermost part of the inner vessel and the shortening of the overall height of the outer vessel and which well resists an external shock applied to the bottom of its outer vessel. **SOLUTION:** A metallic vacuum double bottle is composed of an inner vessel and outer vessel 2 both made of metal, the latter having an air exhaust hole 5, and the void 4 between them 1 and 2 is evacuated, and the hole 5 is sealed with a molten sealing material 20. The air exhaust hole 5 is formed in the bottom 2B of the outer vessel 2, and in the neighborhood of the edge of the hole 5, a cylinder 10 surrounding the hole 5 is provided protrusively toward the outside of the outer vessel bottom 2B. The sealing material 20 is accommodated in the accommodation space 11 formed between this cylinder 10 and the edge of the hole 5, which is then sealed with the molten sealing material 20, and the bottom part including the cylinder 10 of the outer vessel 2 is enclosed with a bottom lid 30.

④ 日本国特許庁(JP)

⑤ 特許出願公開

⑥ 公開特許公報(A) 平1-100165

⑦ Int. Cl.	識別記号	庁内整理番号	⑧ 公開 平成1年(1989)4月18日
C 07 D 401/04	2 0 7	6761-4C	
A 61 K 31/435	A D Z		
31/47	A D Z		
C 07 D 215/56		8413-4C	
409/14	2 0 7	6529-4C	
471/04	1 1 4	A-8829-4C	審査請求 未請求 発明の数 2 (全14頁)

⑨ 発明の名称 オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤

⑩ 特 願 昭62-258859

⑪ 出 願 昭62(1987)10月13日

⑫ 発 明 者 西 谷 康 宏 大阪府和泉市青葉台49-16

⑬ 発 明 者 山 本 貞 雄 兵庫県川西市萩原台西1-344

⑭ 出 願 人 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

⑮ 代 理 人 弁理上 瀬田 雄一

明 細 書

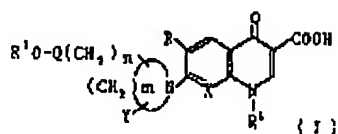
1. 発明の名称

オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系

抗菌剤

2. 特許請求の範囲

(1)一般式



(式中、Rはハロゲン、R'はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはアエニル、R'は水素またはアルキル、Qは-N-または-NH-、XはCH、N、CFまたはCCl、Yは水素、置換されてもよいアミノまたは置換基、mは3~7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表わす、ただし、Qが-N=のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩、

(2)特許請求の範囲第1項記載の化合物を含む抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は抗菌剤として有用なオキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に関する。

先行技術

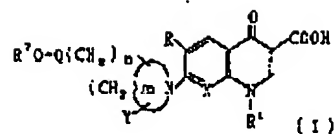
オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に類似のキノロンカルボン酸系抗菌剤としては、特開昭49-14240、57-46986、60-225478、60-84979、61-225181などの公報記載の化合物が知られている。

これら従来品はこれを人体に投与したとき座瘻等の副作用を惹起するなどの課題をかかえているものがある。従って、本発明の目標は抗菌活性が強く、しかも座瘻その値の中程度の副作用が軽減した抗菌剤を提供することにある。

発明の開示

本発明は

一般式



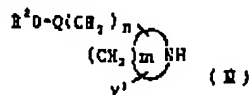
(式中、Rはハロゲン、R'はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはチエニル、R²は水素またはアルキル、Qは=N-または-NR-、XはCH、N、CRまたはCCl、Yは水素、保護されちよいアミノまたは置換基、mは3~7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表す。ただし、Qが-N=のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩に関する。

上記一般式の定義に使用される用語について以下に説明する。

(式中、しは脱離基、R、R'、Xは前記と同意義を有する。)

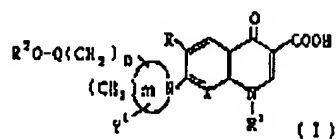
で示される化合物に一般式



(式中、Q、R²、m、nは前記と同意義を有し、Y'は水素、保護されたアミノ基または置換基を表す。)

で示される化合物を反応させて

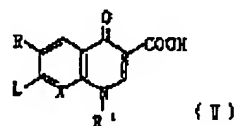
一般式



(式中、Q、R、R'、X、Y'、mは前記と同意義を有する。)

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルなどのC₁-C₅アルキル、シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃-C₇シクロアルキル、置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシなどが提示される。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどのC₁-C₄アルコキシが例示される。保護基としては、カルボベンゾキシなどの誘導アミノ保護基が挙げられる。置換基としては、ハロゲン、トリメトキシなどが採用される。

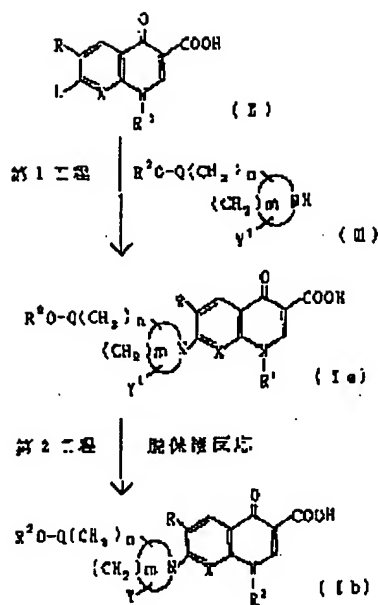
本発明の化合物 (I) は一般式



で示される化合物を生成させ、Yがアミノ保護基のとき、さらにIを脱保護反応に付して得られる。

すなわち、化合物 (I) の製造法を次式で示す。

(以下省略)



(式中、L、Q、R、R'、R'', X、Y¹、mは前記と同意義を有し、Y¹は水素、アミノまたは置換基を指す)。

以下に各工程について説明する。

第1工程

本発明化合物(Ia)は、原料物質(I)にアミン(II)を反応させることによって得られる。本反応は、水、アルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中で実施することができる。反応温度は、15~200℃、好ましくは、80~180℃あるいは溶媒の沸点温度に加熱して、1~数時間反応させるのが好適である。

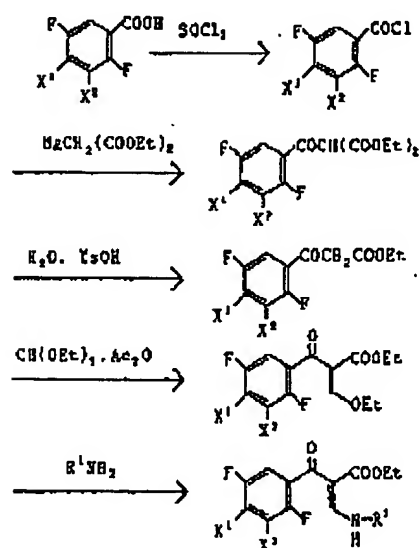
反応を促進するため、常法によって、トリエチルアミン、ピリジン、DBUなどの塩基を添加してもよい。

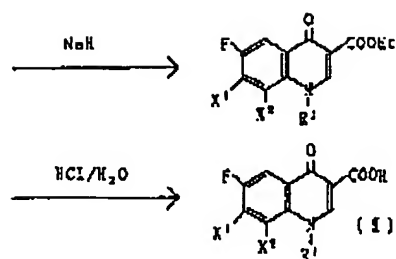
第2工程

式(Ia)で、Y¹が保護されたアミノである化合物は必要により、脱保護反応に付して、他の目的化合物(Ib)に落くことができる。すなわ

ち脱保護反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基や塩酸、酢酸などの酸を用いて、水、水-アルコール類溶液、水-酢酸溶液などの溶液中で、室温-溶媒の沸点の温度で、常法によって容易に実施することができる。なお、本発明の出発物質である一般式(II)で表わされる化合物は、例えば次のルートにより合成することができる。

(以下余白)





(特開昭61-2252公報参照)

(式中、 X^1 、 X^2 はそれぞれハロゲンを表わし、 R^1 は前記と同意義を有する。)

次に式(1)で表わされる化合物は、所望ならば、酸付加塩に常法に従って変換することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、ノランスルホン酸、乳酸、酢酸、酢酸等の有機酸との塩が例示される。

また、本発明化合物(1)は経口または注射用

剤によってヒトまたは哺乳類に投与できる。それらは、薬剤上の常法により、錠剤、カプセル剤、丸剤、粒剤、注射剤、懸濁剤、シロップ剤に製剤することができる。製剤と許容される組体、希釈剤、賦形剤としては、乳糖、ショ糖、小麥でんぷん、ジャガイモでんぷん、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、メチルセルロース、寒天、水などが例示される。必要に応じて、適宜安定剤、乳化剤、阻凝剤、緩衝剤、その他の製剤助剤を添加してもよい。1日当りの投与量は、経口投与で1-500mg、注射の場合0.1-330mgが適当である。

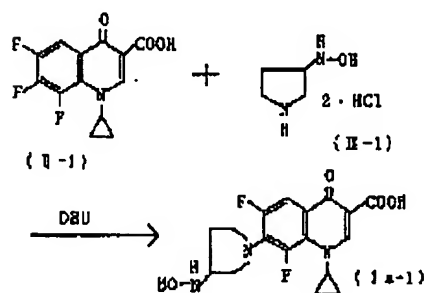
以下に実施例、参考例および製剤例を示して、本発明を明らかにする。

実施例、参考例および表で用いた略字は以下に示す意味を表わす。

CH₂Cl₂: 塩化メチレン、EtOH: エタノール、HBr: 臭化水素、Et: エチル、AcOH: 酢酸、MeO: メトキシ、Is: p-トルエンスルホニル、Ac: アセチル、Cbz: ベンジルオキシカルボニル

実施例1

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (Ia-1)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-1) 401mg、3-ヒドロキシミノ-1-ピロリジン・2HCl(II-1) 445mg、

アセトニトリル15mlからなる懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-1(DBU) 778mgを加え、5分間室温で攪拌する。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取し、メタノール、クロロホルムで順次洗浄すれば融点225-227℃(分解点)の目的物(Ia-1) 122mgを得る。

元素分析値(X): C, 55.07; H, 4.79; N, 11.33; F, 10.25

として

理論値: C, 55.07; H, 4.79; N, 11.33; F, 10.25

実験値: C, 54.87; H, 4.78; N, 11.76; F, 9.85

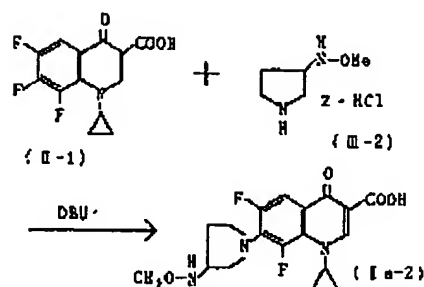
[λ_{max}]: 1375, 1470, 1610 cm⁻¹

(以下余白)

特開平1-100165(5)

実施例2

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-
(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-
-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰa-2)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰ-1) 250mg, 3-メトキシアミノピロリジン・2HCl(Ⅱ-2) 360mgのアセトニトリル 5ml溶液にDBU 0.72mlを加え、1時

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰ-1) 1.2g(4.24mmol)に無水アセトニトリル 30ml, 3-メトキシアミノピロリジン・2・トリフルオロ酢酸塩 2.28g(6.36mmol)及びDBU 9mlを、順次加えて、50分間還流する。氷冷下、酢酸 1.28mlを加えて中和後、析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄して融点158-160°Cの黄白色の目的物(Ⅰa-3) 0.68gを得る。

IR (Nujol) = 1720, 1620 cm^{-1}

NMR (CF_3COOH) (ppm)

14.7 (bs, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83, 7.67 (dd, 1H, J=2Hz, 15Hz), 4.2-3.6 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.02 (d, 2H, J=6Hz), 3.0-1.5 (m, 5H), 1.5-1.0 (m, 4H)

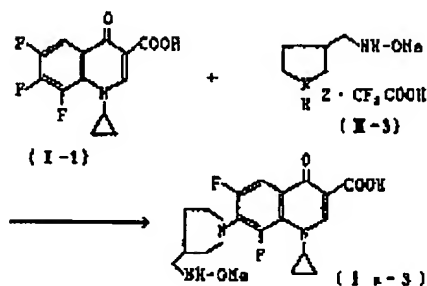
(以下空白)

間還流する。減圧濃縮し、残渣を水に溶かし、酢酸にて中和する。次いで、塩化メチレンで抽出し、抽出液を水洗、濃縮する。残渣を塩化メチレン/エタノールより再結晶して、融点154-157°Cの目的物(Ⅰa-2) 0.131gを得る。

IR (Nujol): 3260, 1732, 1632, 1600 cm^{-1} .

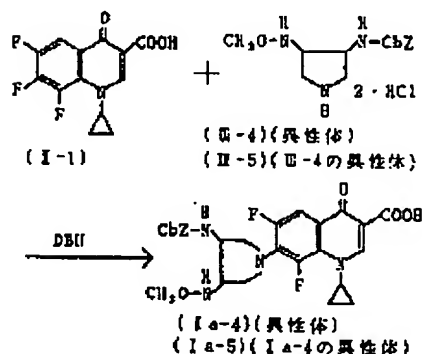
実施例3

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノピロリニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰa-3)



実施例4

a) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰa-4)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリン

特開平1-100165(6)

カルボン酸(Ⅱ-1)0.40g、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシアミノピロリジン(Ⅲ-4)1.09g、アセトニトリル20mlからなる懸濁液にDBU1.03gを加え、2時間還流する。反応液よりアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取し、メタノール/塩化メチレンより再結晶すれば融点177-178℃の目的物(Ⅰa-4)1.15gを得る。

元素分析値(%)：C₂₁H₂₂N₂O₆F₂として

理論値：C,59.04; H,4.96; N,10.50; F,7.19

実験値：C,58.94; H,5.02; N,10.50; F,7.98

IR (CHCl₃) 1510, 1440, 1619, 1719 cm⁻¹

b) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-アミノ-4-メトキシアミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰb-1)

物(Ⅰb-1)0.13gを得る。

元素分析値(%)：C₂₁H₁₆N₂O₆F₂・1.5H₂Oとして

理論値：C,51.74; H,5.45; N,13.41; F,9.10

実験値：C,51.65; H,5.25; N,13.38; F,8.94

IR (CHCl₃) 1460, 1620 cm⁻¹

実施例5

a) 化合物(Ⅰa-5)

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅱ-1)0.59g、化合物(Ⅲ-5)1.05g、アセトニトリル20ml懸濁液にDBU0.96gを加えて、2時間還流する。実施例4(a)と同じ後処理により融点157-158℃の目的物(Ⅰa-5)1.05gを得る。

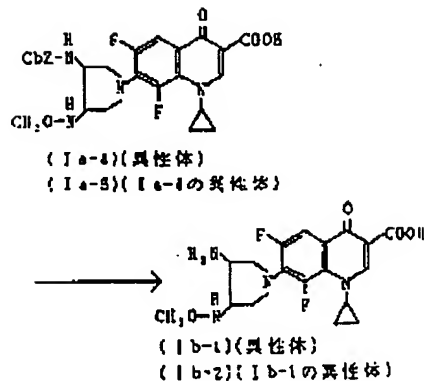
元素分析値(%)：C₂₂H₁₄N₂O₆F₃として

理論値：C,59.08; H,4.96; N,10.60; F,7.19

実験値：C,59.23; H,4.99; N,10.72; F,7.29

IR (CHCl₃) 1320, 1450, 1624, 1720 cm⁻¹

b) 化合物(Ⅰb-2)



実施例4(a)で得た化合物(Ⅰa-4)500mgに19% HBr/CH₃COOH液10mlを加え、室温下30分間攪拌する。反応液より酢酸を減圧留去し、残渣を水に溶解した後、28%アンモニア水で中和する。析出した結晶を濾取し、クロロホルムより再結晶すれば融点175-179℃の目的物(Ⅰb-1)0.13gを得る。

実施例5(a)で得た化合物(Ⅰa-5)500

mgを供用し、実施例4(b)と同じ処理をすれば融点218-220℃の目的物(Ⅰb-2)0.11gを得る。

元素分析値(%)：C₂₂H₁₄N₂O₆F₃・0.25H₂Oとして

理論値：C,52.20; H,5.18; N,14.03; F,9.53

実験値：C,53.94; H,5.35; N,14.35; F,9.70

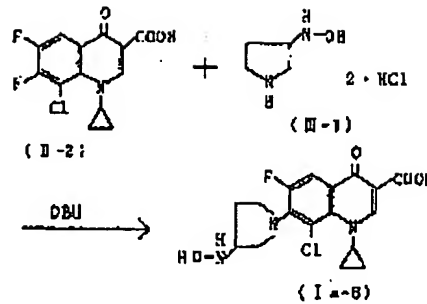
IR (NaCl) 1655, 1695 cm⁻¹

実施例6

1-シクロプロピル-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ⅰa-6)

(以下空白)

特開平1-100165(7)



1-(2,4-ジフルオロ-6-クロロ-8-オキソ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2) 490mg, 3-メトキシアミノピロリジン・2HCl(II-1) 430mg, アセトニトリル 20ml からなる懸濁液に、DBU 749mg を加え、1時間撹拌する。反応液からアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加え、ジクロルメタンにて抽出する。ジクロルメタン層は乾燥後、留去し、残渣をメタン

1-(2,4-ジフルオロ-6-クロロ-8-オキソ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2) 120mg, 3-メトキシアミノピロリジン(II-1) 400mg, DBU 0.60ml の混合物をアセトニトリル 7ml に、1時間撹拌する。減圧留去し、残渣を水にとかし、酢酸にて中和し、CH₂Cl₂で抽出する。抽出液を濃縮し残渣を EtOAc/CH₂Cl₂ から再結晶し、融点 159-161℃ の目的物(Ia-7) 73mg を得る。

元素分析値 (X): C₁₇H₁₁N₂O₄·FCl として

理論値: C, 54.62; H, 4.82; N, 10.65; F, 4.80

実験値: C, 54.42; H, 4.52; N, 10.82; F, 5.15

IR (CHCl₃): 3275, 1720, 1612, 1600 cm⁻¹

実施例 8

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-8)

ールから再結晶すれば融点 180-192℃ の目的物(Ia-6) 115mg を得る。

IR (KBr): 1695, 1605 cm⁻¹

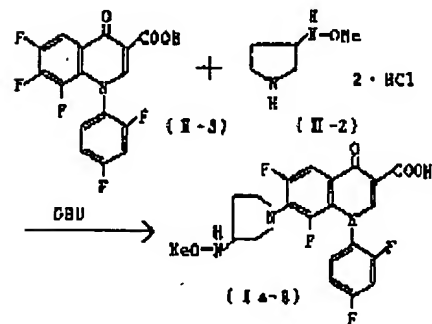
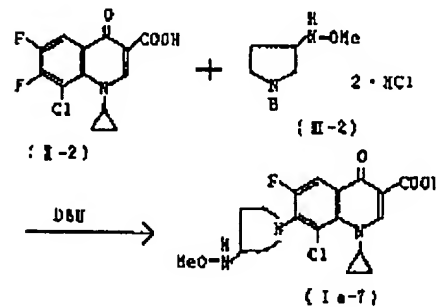
元素分析値 (X): C₁₇H₁₁N₂O₄·FCl·0.3H₂O として

理論値: C, 52.73; H, 4.58; N, 10.65; F, 4.91

実験値: C, 52.63; H, 4.50; N, 10.65; F, 5.09

実施例 7

1-(2,4-ジフルオロ-6-クロロ-8-オキソ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2) 490mg, 3-メトキシアミノピロリジン(II-1) 430mg, アセトニトリル 20ml からなる懸濁液に、DBU 749mg を加え、1時間撹拌する。反応液からアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加え、ジクロルメタンにて抽出する。ジクロルメタン層は乾燥後、留去し、残渣をメタン



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-3) 150mg, 3-メトキシアミノピロリジン(II-2) 400mg, DBU 0.70ml の混合物をアセトニトリル中で1時間撹拌する。減圧留去し、残渣を水に

溶かし、酢酸で中和し、 CH_2Cl_2 で抽出する。抽出液を濃縮し、残液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ から再結晶し、融点 $204-205^\circ\text{C}$ の目的物(I a-8)0.127gを得る。

元素分析値(%): $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$ として

理論値: C, 55.88; H, 3.80; N, 9.31; F, 18.84

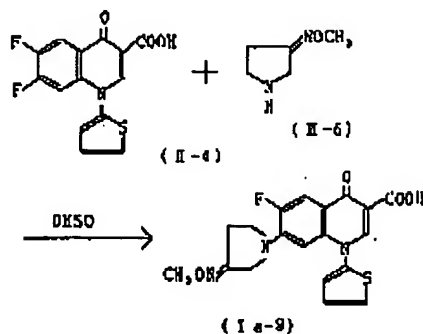
実験値: C, 55.65; H, 3.88; N, 9.30; F, 18.78

IR (CHCl_3): 3250, 1725, 1620 cm^{-1}

(以下空白)

実施例9

1-チエニル-8-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I a-9)



1-チエニル-8-7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-4)162mg、3-メトキシイミノピロリジン(II-6)50mg

をDMF 5mlに溶かし、 70°C で2時間加熱撹拌する。析出結晶を濾取し、メタノール洗浄により分解点 $284-286^\circ\text{C}$ の目的物(I a-9)71mgを得る。また濾液を減圧濃縮し、メタノール洗浄により(I a-9)103mgを得る。

元素分析値(%): $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}$ として

理論値: C, 56.85; H, 4.02; N, 10.47; F, 4.73
S, 7.99

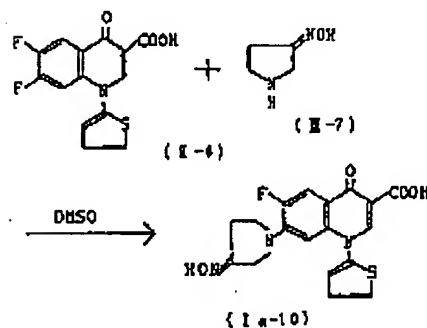
実験値: C, 56.85; H, 4.07; N, 10.42; F, 5.11
S, 8.05

NMR (CF_3COOH) (ppm)

3.13 (2H, m), 3.63-4.06 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.55-4.66 (2H, m), 6.89 (1H, dd), 7.22-7.73 (5H, m), 8.17 (1H, dd), 9.15 (1H, s)

実施例10

1-チエニル-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I a-10)



1-チエニル-8-7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-4)140mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン(II-7)55mgをDMF 5mlに溶かし、 70°C で、2.5時間加熱撹拌する。反応液を減圧濃縮し、メタノール洗浄して目的物(I a-10)173mgを得た後に、DMFから再結晶して分解点 $277-28$

0℃の目的物(Ia-11)の結晶58mgを得る。

元素分析値(%) : C₂₄H₁₈N₂O₄F₃として

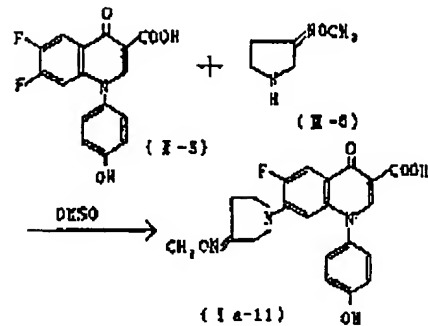
理論値 : C, 55.81; H, 3.64; N, 10.85; F, 4.90
S. 8.28

実験値 : C, 55.56; H, 3.84; N, 10.90; F, 5.00
S. 8.30

(以下空白)

実施例 1.1

1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ
-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジン)
-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-
11)



1-(4-ヒドロキシフェニル)-6,7-ジ
フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(
I-5) 139mg, 3-メトキシイミノピロリジ

ン(II-6) 71mgをDMSO 4mlに溶かし、70℃で2時間加熱撹拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、結晶161mgを得る。これをDMFより再結晶すれば、分解点290℃以上の目的物(Ia-11) 91mgを得る。

元素分析値(%) : C₂₄H₁₈N₂O₄F₃として

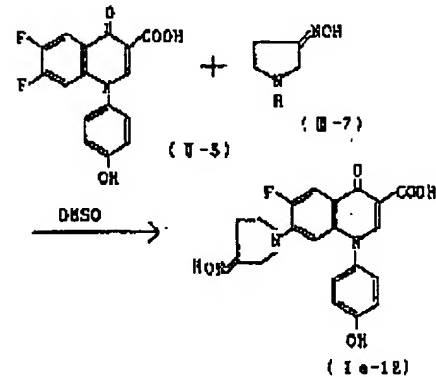
理論値 : C, 60.15; H, 4.54; N, 10.52; F, 4.76

実験値 : C, 60.90; H, 4.82; N, 10.61; F, 4.84

(以下空白)

実施例 1.2

1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ
-7-(3-ヒドロキシイミノ)-1-ピロリジニ
ル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-
12)



1-(4-ヒドロキシフェニル)-6,7-ジ

オロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-5) 151 mg, 3-ヒドロキシミノピロリジン 64 mg を DMSO 6 ml に溶かし、70℃で2時間攪拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、目的物 (Ia-12) 189 mg を得た後に、DMF から再結晶を行ない、分解点 290℃以上の (Ia-12) 39 mg を得る。

元素分析値 (X):

$C_{17}H_{12}N_2O_4F$ ($\cdot 1H_2O$) として

理論値: C, 57.83; H, 4.37; N, 10.12; F, 4.57

実験値: C, 58.27; H, 4.47; N, 10.88; F, 4.04

NMR (CF₃COOH) ppm

9.31 (2H, m), 8.90 (2H, m), 4.91 (2H, m)

0.55 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.42 (2H, d)

8.33 (1H, d), 9.10 (1H, s)

(以下余白)

フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (II-6) 134 mg, 3-メトキシミノピロリジン 64 mg を DMSO 2 ml に溶かし、70℃で2.5時間加熱攪拌を行なう。析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、目的物 (Ia-13) 112 mg を得た後に、DMF から再結晶を行ない、分解点 259-261℃の目的物 (Ia-13) 70 mg を得る。

元素分析値 (X): $C_{17}H_{12}N_2O_4F$ として

理論値: C, 58.47; H, 3.74; N, 9.74; F, 13.21

実験値: C, 58.86; H, 3.71; N, 9.72; F, 13.23

NMR (d-DMSO) ppm

3.09 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.13 (1H, s)

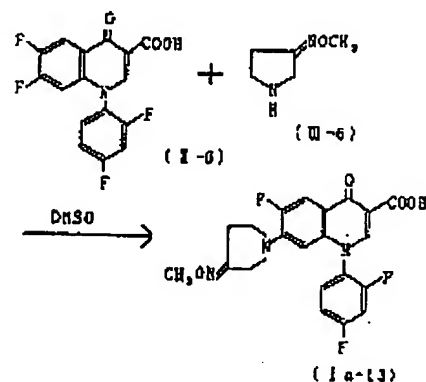
4.53 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.70-8.40 (

4H, m), 9.11 (1H, s)

(以下余白)

実施例 13

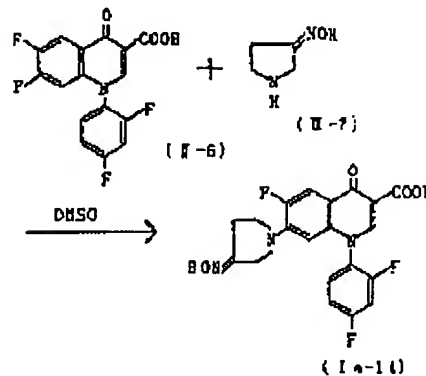
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-フル
オロ-7-(3-メトキシミノ-1-ピロリ
ジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (Ia-13)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8,7-ジ

実施例 14

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-フル
オロ-7-(3-ヒドロキシミノ-1-ピロリ
ジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (Ia-14)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8,7-ジ

フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-6) 1.15 mg, 3-ヒドロキシミノピロリジン (II-7) 4.1 mgをDMSO 4 mlに溶かし、2時間15分加熱撹拌する。減圧濃縮した後、残渣をアセトンで洗浄して目的物 (I-14) 9.9 mgを得る。これをメタノールから再結晶して分解点280-283℃の目的物 (I-14) 7.8 mgを得る。

元素分析値 (%) : $C_{17}H_{11}N_2O_4F_2$ として

理論値 : C, 67.56; H, 3.34; N, 10.07; F, 13.09

実験値 : C, 67.33; H, 3.46; N, 9.89; F, 13.02

NMR (δ -DMSO) ppm

3.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.47 (2H, m)

6.33 (1H, d), 7.20-8.42 (4H, m), 9.11 (

1H, m)

(以下余白)

ール洗浄により目的物 (I-15) 9.9 mgを得る。DMFから再結晶を行ない、分解点278-280℃の目的物 (I-15) 6.2 mgを得る。

元素分析値 (%) : $C_{17}H_{11}N_2O_4F_2$ として

理論値 : C, 60.16; H, 3.05; N, 11.89; F, 5.20

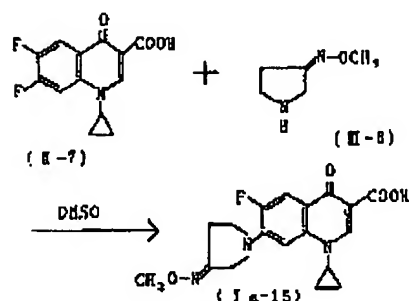
実験値 : C, 60.20; H, 3.09; N, 11.73; F, 5.55

IR (NaJol) 1720, 1618 (C=O) cm^{-1}

(以下余白)

実施例13

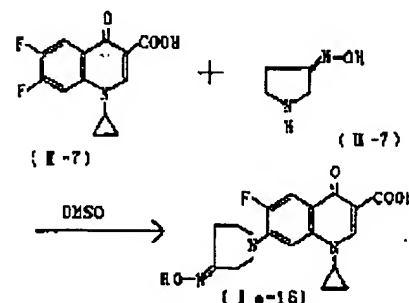
1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-15)



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノロンカルボン酸 (I-7) 1.07 mg, 3-メトキシイミノピロリジン (II-8) 8.0 mgをDMSO 3 mlに溶かし、70℃で2時間加熱、撹拌する。析出結晶を濾取し、メタノール洗浄により目的物 (I-15) 9.9 mgを得る。

実施例15

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-16)



1-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-7) 4.8 mg, 3-ヒドロキシイミノピロリジン (II-7) 2.4 mgをDMSO 2 mlと共に70℃で2時間加熱撹拌する。減圧濃縮した後、残渣をメタノール洗

法により目的物(Ia-16) 5.4 mgを得る。

DMFから再結晶を行ない、分解点290℃以上の目的物(Ia-16) 1.8 mgを得る。

元素分析値(%) : C, 59.12; H, 4.67; N, 12.17; F, 5.50

理論値 : C, 59.12; H, 4.67; N, 12.17; F, 5.50

実験値 : C, 58.75; H, 4.81; N, 12.09; F, 5.46

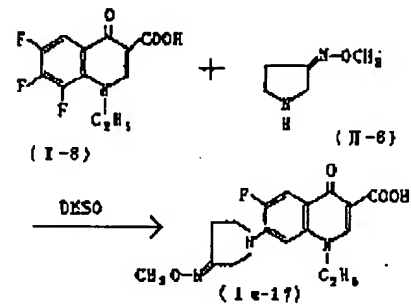
NMR (NaOD) ppm

1.36 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.70 (1H, s), 3.96 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 8.81 (1H, s)

(以下余白)

実施例 17

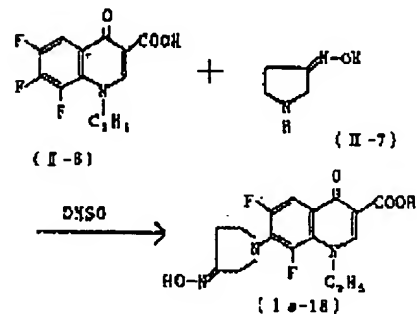
1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-(3-
ノトキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキ
ソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-17)



1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-4-オ
キソ-3-キノリンカルボン酸(II-8) 13.8
mg, 3-メトキシ-N-メチルピロリジン 7.0 mgをDM
S O 2 mlと共に、100℃で2時間加熱撹拌す
る。減圧濃縮した後、残渣をアセトンで洗滌し、

実施例 18

1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-(3-ヒ
ドロキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキ
ソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-18)



1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-4-オ
キソ-3-キノリンカルボン酸(II-8) 14.3
mg, 3-ヒドロキシ-N-メチルピロリジン 8.9 mgを、
DM S O 4 mlに溶かし、70℃で4時間加熱撹拌
する。減圧濃縮して、目的物(Ia-18) 1.3

目的物(Ia-17) 15.5 mgを得る。酢酸から
再結晶を行ない分解点250-252℃の目的物
(Ia-17) 9.0 mgを得る。

元素分析値(%) : C, 59.12; H, 4.67; N, 12.17; F, 5.50

理論値 : C, 59.12; H, 4.67; N, 12.17; F, 5.50

実験値 : C, 58.75; H, 4.81; N, 12.09; F, 5.46

IR (KBr) 1716, 1622 (C=O) cm⁻¹

(以下余白)

7 mgを得る。DMF/メタノールから再結晶して融点 $248-261^{\circ}\text{C}$ の目的物 (I a-18) 9.1 mgを得る。

元素分析値 (算) : $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_4$ として

理論値 : C, 54.70; H, 4.30; N, 13.63; F, 10.82

実験値 : C, 54.50; H, 4.36; N, 13.72; F, 10.78

IR (Nujol) $1720, 1630$ (C=O) cm^{-1}

NMR (NaOD) ppm

1.85 (2H, t), 3.15 (2H, m), 4.19 (2H, m)

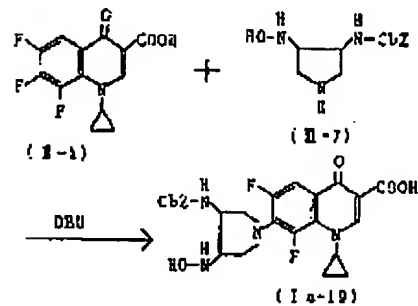
4.99 (2H, q), 4.78 (2H, m), 8.09 (1H, d)

8.74 (1H, s)

(以下余白)

実施例 19

a) 1-シクロプロピル-5,8-ジフルオロ-7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I a-19)



1-シクロプロピル-5,7,8-トリフルオロ

-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-1) 0.677 g, 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシアミノピロリジン (II-7) 1.141 g, DMF 2.5 ml からなる溶液に DBU 1.036 g を加えて、 100°C で1時間攪拌する。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取してメタノールより再結晶すれば、融点 $180-182^{\circ}\text{C}$ の目的物 (I a-19) 1.096 g を得る。

元素分析値 (算) : $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_4$ として

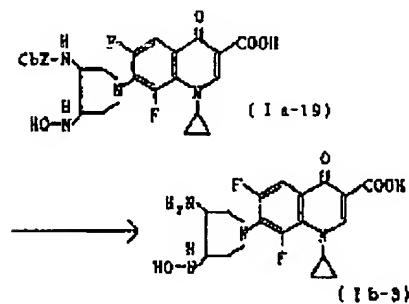
理論値 : C, 58.36; H, 4.70; N, 10.89; F, 7.39

実験値 : C, 58.31; H, 4.78; N, 10.75; F, 7.20

IR (Nujol) $1630, 1705, 1720$ cm^{-1}

(以下余白)

b) 1-シクロプロピル-5,8-ジフルオロ-7-(3-アミノ-4-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I b-3)



実施例 19 (a) で得られた化合物 (I a-19)

546 mg に 19% HBr/AcOH 液 5 ml を加えて、室

温に150分間保持する。反応液より酢酸を減圧留去し、残液を水に溶解した後に28%アンモニア水で中和する。析出した結晶を濾取して、DMF-SO-ノタノールより再結晶すれば分解点218-220°Cの目的物(Ib-3)175mgを得る。

元素分析値(%) :

$C_{17}H_{17}N_3O_4F_3 \cdot 0.3H_2O$ として

理論値 : C, 52.93; H, 4.86; N, 14.52; F, 9.85

実験値 : C, 52.94; H, 4.89; N, 14.38; F, 9.87

IR (NaJol) 1465, 1820 cm^{-1}

(以下余白)

発明の効果

試験例 (抗菌スペクトル)

抗菌力は日本化学療法学会指定の方法に準じて最小発育阻止濃度を測定した。その結果を表1に示す。

表中、A, B, C, Dは以下に示す菌種を表わす。

A : 黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus* SX178)

B : 黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus* SR77)

C : 大腸菌

(*Escherichia coli* EC-14)

D : 大腸菌

(*Escherichia coli* SR377 (F))

試験液の濃度の使用濃度は、 10^{-6} 菌数/mlとした。

表1

化合物 番号	最小発育阻止濃度 ($\mu g/ml$)			
	A	B	C	D
Ia-2	0.05	0.05	0.2	0.39
Ia-3	0.05	0.1	0.39	0.78
Ia-7	0.0125	0.025	0.2	0.39
Ia-13	0.025	0.05	0.39	0.78
Ia-15	0.025	0.05	0.2	0.39
Ia-16	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.2

以上により、本発明化合物は、特に強い抗グラム陽性菌活性を示すことが明らかになった。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 藤田隆一



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.